

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭63-51370

⑫ Int. Cl.

C 07 D 207/14

識別記号

厅内整理番号

7242-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)3月4日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法

⑮ 特願 昭61-196009

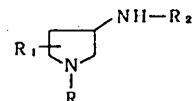
⑯ 出願 昭61(1986)8月20日

⑰ 発明者	廣瀬 徹	大阪府岸和田市下松町1152番地13
⑰ 発明者	南田 明	大阪府高石市東羽衣7丁目1番地8
⑰ 発明者	岡田 秀継	大阪府吹田市垂水町1丁目39番1号
⑰ 発明者	中野 純次	奈良県生駒市鹿ノ台東3丁目6番地の6
⑰ 発明者	松本 純一	奈良県生駒市鹿ノ台東2丁目15番地の3
⑰ 出願人	大日本製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地
⑰ 代理人	弁理士 小島 一晃	

明細書

1. 発明の名称

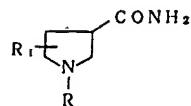
3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の
製造法



(式中、RおよびR₁は前掲と同じものを意味し、R₂は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

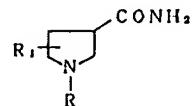
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



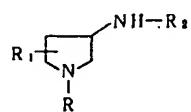
(式中、Rは置換基を有していてもよいペニシル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。) で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩基または貞基を反応させることを特徴とする、一般式

(2) 一般式



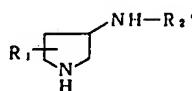
(式中、Rは置換基を有していてもよいペニシル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩素または臭素を反応させて、一般式



(式中、RおよびR₁は前掲と同じものを意味し、R₂は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とし、次いでこれを加水分解および／または加水素分解することを特徴とする、一般式



(式中、R₁は前掲と同じものを意味し、R₂'は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法。

3.発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は3-アミノピロリジン誘導体およびその塩の製造法に関する。

本発明により得られる3-アミノピロリジン誘導体およびその塩は、優れた抗酸活性を有するピリドンカルボン酸誘導体の製造における中間体として重要な化合物である。

従来の技術

従来、ピロリジンの3位にアミノ基を導入する方法としては、オキシム基を還元する方法〔ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第24巻、第1224頁(1981年)〕あるいはフクルイミド基を導入した後加水分解する方法〔特開昭61-57579号〕が知られている。

発明の目的

本発明の目的は、操作が簡単で工業的にすぐれた3-アミノピロリジン誘導体の新規製造法を提供することにある。

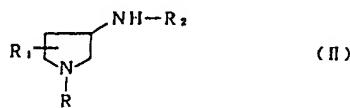
発明の構成

本発明の方法は、一般式



(式中、Rは置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基または低級アルコキシカルボニル基を意味し、R₁は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

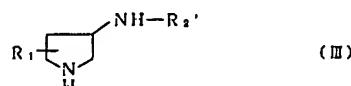
で表わされる化合物に、アルカリの存在下塩素または臭素を反応させて、一般式



(式中、RおよびR₁は前掲と同じものを意味し、R₂は水素原子または低級アルコキシ

カルボニル基を意味する。)

で表わされる1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とし、次いでこれを加水分解および／または加水素分解することによって、一般式



(式中、R₁は前掲と同じものを意味し、R₂'は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する。)

で表わされる3-アミノピロリジン誘導体およびその塩を製造する方法である。

本明細書において、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ヒープチル等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、ブロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ヒープトキシ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。アリール基とし

ては、例えばフェニル、トリル、メトキシフェニル、ナフチル等が挙げられる。また、置換基を行っていてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基における置換基としては、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ等が挙げられる。

本発明により得られる化合物の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、あるいは酢酸、乳酸、コハク酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

本発明により得られる化合物は、光学活性体として存在し得る。また R_1 が水素原子以外の基である場合には、立体異性体（シス型、トランス型）として存在し得る。

化合物（I）から化合物（II）への変換は一般にホフマン転位反応と呼ばれている。この反応は、化合物（I）を適当な溶媒中0～150°Cで、アルカリの存在下に塩素または臭素と、1～20時間反応させることにより実施される。

加水分解は、化合物（II）を、5～50倍モル量の塩酸、硫酸等の鉱酸と0～150°Cで1～24時間反応させることにより行われる。

加水分解は、Rが置換基を有していてもよいベンジル基もしくはベンズヒドリル基である化合物（II）を常法により、例えばエタノール等の適当な溶媒中バラジウム-炭素の如き触媒の存在下に0～60°Cで接触還元することにより行われる。

原料化合物（I）は、参考例に記載の方法あるいはこれに準ずる方法で製造される。

以上の様にして製造される各化合物は、常法に従い単離、精製され、その条件によって塩の形や遊離塩基の形で得られるが、これらは目的に応じて相互に変換され、目的とする形の化合物が製造される。

本発明により得られる3-アミノピロリジン誘導体およびその塩は、優れた抗菌活性を有するピリドンカルボン酸誘導体の製造における中間体として重要な化合物である。例として、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピ

アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。なおアルカリの存在下に塩素または臭素を反応させるかわりに、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、アンチホルミン等の試薬を用いてもよい。

溶媒としては、例えば水、メタノールやエタノールの如き低級アルコール、あるいはその混合溶媒等が使用される。溶媒として低級アルコールを用いた場合、 R_2 が対応する低級アルコキシカルボニル基である化合物（II）が得られ、水を用いた場合には、 R_2 が水素原子である化合物（II）が得られる。

R_2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物（II）は、加水分解により、 R_2 が水素原子である化合物（II）に導くことができる。この反応は後記の加水分解と同様にして行われる。

化合物（II）から化合物（III）への変換は、化合物（II）を加水分解および／または加水素分解することにより実施される。

ル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩の製造を参考例5に記す。

実施例

次に実施例および参考例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

参考例 1

1-ベンジルアミノ-2-ブタノール：
ベンジルアミン101gをエタノール1lに溶かし、これに1,2-ブチレンオキシド72gを滴下する。反応混合物を6時間加熱還流した後、溶媒を留去する。残液を減圧で蒸留して、目的物132gを得る。b.p. 130～140°C (2 mmHg)。

同様にして次の化合物を得る。

1-ベンジルアミノ-2-ブロバノール。
2-ベンジルアミノ-1-フェニルエタノール。
2-ベンジルアミノ-1-メトキシメチルエタノール。
2-ベンジルアミノ-1-フルオロメチルエタノール。

参考例 2

1 - ベンジル - 3 - ピロリジンカルボニトリル :
公知化合物、N - ベンジルエタノールアミン 100
ml, アクリロニトリル 70 ml およびエタノール 200
ml の混合物を 4 時間加熱還流する。溶液を留去した後、残渣をトルエン 1 l に溶かし、氷冷下にトリエチルアミン 186 ml を加える。これにメタンスルホニルクロリド 66 ml を滴下し、4°C で 10 分次いで室温で 10 分搅拌する。不溶物を滤去し、滤液にカリウムヒドロキシド 140 g を加え、室温で一夜搅拌する。反応液に水を加えてトルエン層を分け、乾燥後濃縮する。残渣を減圧で蒸留して、目的物 94.9 g を得る。

b. p. 140~144°C (2 mmHg).

同様にして次の化合物を得る。

1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル,

1 - ベンジル - 4 - エチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル,

1 - ベンジル - 4 - メトキシメチル - 3 - ピロ

5.50~5.10 (1H, br, CONH₂), 3.60
(2H, s, PhCH₂).

同様にして次の化合物を得る。

トランス - 1 - ベンジル - 4 - エチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (m. p. 78~80°C),

トランス - 1 - ベンジル - 4 - メトキシメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (m. p. 87~88°C),

トランス - 1 - ベンジル - 4 - フルオロメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (m. p. 66~67°C).

実施例 1

1 - ベンジル - 3 - メトキシカルボニルアミノピロリジン :

1 - ベンジル - 3 - ピロリジンカルボキサミド 1.0 g とメタノール 10 ml の混合物を氷冷し、これにアンチホルミン 5 ml を滴下する。氷冷下に 1 時間、80°C で 20 分搅拌した後、溶液を減圧で留去する。残渣に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分ける。乾燥後濃縮して、目的物 0.74

リジンカルボニトリル,

1 - ベンジル - 4 - フルオロメチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル,

1 - ベンジル - 4 - フェニル - 3 - ピロリジンカルボニトリル,

参考例 3

1 - ベンジル - 3 - ピロリジンカルボキサミド :
氷冷した濃硫酸 82 ml 中に 1 - ベンジル - 3 - ピロリジンカルボニトリル 40 g を加えた後、80~85°C で 1.5 時間加热搅拌する。反応液を冷却し、これに氷水 150 ml を加えた後、50% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としクロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥し濃縮して、目的物 25 g を得る。酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから再結晶する。

m. p. 119~120°C.

IR スペクトル (KBr) cm⁻¹ : 3350, 3160, 1650, 1625.

NMR スペクトル (CDCl₃) δ : 7.25 (5H, s, C₆H₅), 6.75~6.50 (1H, br, CONH₂),

g を油状物として得る。

IR スペクトル (液膜) cm⁻¹ : 3330, 1700.

NMR スペクトル (CDCl₃) δ : 7.30 (5H, s, C₆H₅), 5.10~4.70 (1H, br, NH), 3.65 (3H, s, CO₂CH₃), 3.60 (2H, s, PhCH₂).

同様にして次の化合物を得る。

トランス - 1 - ベンジル - 4 - エチル - 3 - メトキシカルボニルアミノピロリジン (m. p. 75~76°C),

トランス - 1 - ベンジル - 3 - メトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシメチルピロリジン (油状物),

トランス - 1 - ベンジル - 4 - フルオロメチル - 3 - メトキシカルボニルアミノピロリジン (油状物).

実施例 2

3 - アミノピロリジン :

(I) 1 - ベンジル - 3 - メトキシカルボニルピロリジン 16.6 g と濃硫酸 150 ml の混合物を 12 時間

加熱還流する。減圧で濃縮し、残液に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥した後濃縮して、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン12gを油状物として得る。

b. p. 74~76°C (0.2 mmHg).

② 上記化合物12gをエタノール40mlに溶かし、5%バラジウム-炭素1gを加えて50°Cで接触還元する。計算量の水素吸収後、触媒を滤去する。滤液を減圧で濃縮して、目的物5.4gを油状物として得る。 b. p. 153~155°C.

参考例 4

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド：

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボニトリル [b. p. 140~143°C (5 mmHg)] 17gを氷冷し、これに濃塩酸28mlを滴下する。氷冷下で30分、次いで60°Cで30分搅拌する。以下参考例3と同様に処理して、目的物8.1gを得る。

m. p. 113~114°C.

3-アミノ-1-エトキシカルボニルピロリジン：

水酸化カリウム2.4gを水10mlに溶かし、氷冷下これに臭素0.17mlを滴下し10分間搅拌する。この溶液に1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド1.0gを加え、氷冷下で1時間、次いで室温で18時間搅拌する。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、減圧で濃縮する。残液をクロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥後濃縮して、目的物0.42gを油状物として得る。

IRスペクトル(液膜) cm^{-1} : 3450, 1700, 1680, 1560.

NMRスペクトル(CDCl_3) δ : 6.50 (2H, br, NH_2).

実施例 5

3-アミノピロリジン：

(1) 1-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン5.0gに濃塩酸50mlを加えて12時間加熱還流する。減圧で濃縮し、残液

IRスペクトル(KBr) : 3380, 3200, 1680, 1660, 1620.

NMRスペクトル(CDCl_3) δ : 5.70 (2H, s, CONH_2).

実施例 3

1-エトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン：

1-エトキシカルボニル-3-ピロリジンカルボキサミド1.0gをメタノール10mlに溶かし、4~8°Cでアンチホルミン7.5mlを加える。氷冷下で45分、次いで室温で一夜搅拌する。メタノールを留去し、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を乾燥後濃縮して、目的物0.7gを油状物として得る。

IRスペクトル(液膜) cm^{-1} : 3300, 1700, 1680, 1540.

NMRスペクトル(CDCl_3) δ : 3.68 (3H, s, CO_2CH_3), 4.75 (1H, br, NHCO_2CH_3).

実施例 4

にエタノールを加えて溶解する。これにメタノール10mlおよびナトリウムメトキシド2.5gを加えて室温で搅拌する。不溶物を滤去し、滤液を濃縮して、目的物1.8gを油状物として得る。

b. p. : 153~155°C.

② 3-アミノ-1-エトキシカルボニルピロリジン3.6gに濃塩酸40mlを加えて12時間加熱還流する。以下(1)と同様に処理して目的物1.7gを得る。 b. p. 153~155°C.

参考例 5

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩基：

実施例2で得た3-アミノピロリジン5.4gをアセトニトリル100mlに溶かし、これに1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸5.7gを加えて2時間加熱還流する。冷後析出する結晶を滤取し、エタノールで洗う。結晶をエタノ

ルに懸滴し、これに濃塩酸を加える。得られる結晶を水-エタノールより再結晶して、目的物6.56gを得る。m. p. 267~270°C.

特許出願人 大日本製薬株式会社

代理人 小島一児